

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 295 号	氏 名	桑 江 忍
審査委員	主査 宇 都 義 浩 副査 中 村 嘉 利 副査 長 宗 秀 明		
学位論文題目 Studies on chemically defined platform media for CHO cell fed-batch culture process (CHO細胞フェッドバッチ培養プロセスのためのプラットフォーム合成培地に関する研究)			
審査結果の要旨 モノクローナル抗体や Fc 融合タンパク質は、治療薬モダリティとして重要性を増し、2016 年には世界売り上げトップ 10 の内の 6 製品を占めるようになった。抗体医薬は、第 1 相臨床試験までに 1 kg の抗体が必要とされることもあり、また臨床試験に入る抗体医薬候補も年々増加しているため、個々の抗体医薬候補について、生産性の高い培養法をより早く確立することが求められている。そのようななか、複数の抗体生産株で高い生産性が得られるようなプラットフォームのフェッドバッチ培養用培地を開発することにより、通常 6 から 12 箇月間要する生産培地の開発期間を省略し、臨床試験を早く行うことが実用的な解決策として注目を集めている。 本研究では、1 株の抗体生産 CHO 細胞を用いて、プラットフォームとなる合成の基礎培地とフィード培地を開発した。培地開発に用いる細胞株として、市販の CD-CHO 培地を用いたバッチ培養で $5.9 \times 10^6$ cells/mL の最大生細胞密度と 0.5 g/L の抗体生産濃度を示す A 株を選択した。グルコース消費を細胞代謝の指標として、化学量論的に全ての栄養素のバランスが細胞の要求量と合致するようにフィード培地を開発した。コリン塩酸塩/グルコースの重量比率は 0.0057~0.0114 が最適であることを初めて見出した。それ以下の重量比では、生存率と抗体生産濃度が低下し、抗体 A の凝集体含量、マンノース 5 含量が増加することを確認した。安定なフィード培地を開発するために、一部の培地成分は CD-CHO 培地に添加することにより合成基礎培地も開発した。開発されたフェッドバッチ培養用合成培地を用いることで A 株の抗体生産濃度は 6.4 g/L に達した。本研究で開発されたフェッドバッチ培養用合成培地を用いることで、A 株以外の 3 種類の抗体生産株 (A16 株, B 株, C 株) でもそれぞれ違う種類の抗体を、8.4 g/L, 3.3 g/L, 6.2 g/L 生産できた。これにより個々の抗体生産株のための培地開発期間を省略し、臨床試験をより早く開始できるようになった。 以上本研究は、CHO細胞のフェッドバッチ培養における基盤的な新たな知見が得られており、本論文は博士 (工学) の学位授与に値するものと判定する。 なお、本論文の審査には、大政健史教授 (大阪大学大学院工学研究科) の協力を得た。			